小分子周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂药物及其专利研究

葛　凡[1]，孙　建[2]，黄　璐[3,4]*

（1. 北京孚睿湾知识产权代理事务所，北京 100032；2. 金泽工业大学，日本东京都 105-0002；
3. 武汉工程大学化工与制药学院，湖北武汉 430205；4. 武汉大学药学院，湖北武汉 430071）

摘要：本研究重点对国内外已上市的 5 个小分子周期蛋白依赖性激酶 4/6（CDK4/6）抑制剂药物及其专利信息进行解读，详细分析和研究了各药物在不同技术主题如化合物、晶型、盐型、制备工艺、药物制剂、药物组合物和（或）联合给药、药物新用途、衍生物等方面的专利情况，以期为我国医药企业进行 CDK4/6 抑制剂的创新药或仿制药产品立项与开发，以及进行新的专利挖掘、专利保护与布局时，提供有效的专利信息和文献依据。

关键词：CDK4/6 抑制剂；哌柏西利；利柏西利；阿贝西利；曲拉西利；达尔西利；专利研究

中图分类号：R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0464-10

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.005

Small Molecule Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitor Drugs and Their Patent Research

GE Fan[1], SUN Jian[2], HUANG Lu[3,4]*

(*1. FIWIS Intellectual Property Law Firm, Beijing 100032; 2. Kanazawa Institute of Technology, Tokyo, Japan 105-0002; 3. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205; 4. School of Pharmacutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071*)

ABSTRACT: In this study, five small-molecule cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, marketed at home and abroad, are analyzed and researched in detail, so does their patent information. To provide practical patent information and references for Chinese pharmaceutical companies to establish and develop projects of CDK4/6 inhibitors for innovative or generic drugs, as well as new patent mining, patent protection and layout, this study mainly focuses on the patents of product, crystalline form, salt form, process, formulation, drug combination, new use and development derivatives.

Key Words: CDK4/6 inhibitor; palbociclib; ribociclib; abemaciclib; trilaciclib; dalpiciclib; patent research

周期蛋白依赖性激酶 4/6（cyclin-dependent kinases 4/6，CDK4/6）是与真核细胞分裂过程调控相关的酶。真核细胞的有丝分裂遵循着一个高度协调和保守的细胞周期，关键细胞周期阶段转变的时间点由细胞周期检查点（cell cycle checkpoint，CDK）控制，可防止细胞不适当或过早进入细胞周期的下一阶段。细胞周期包括 4 个期，分别为：G1 期（DNA 合成前期）、S 期（DNA 合成期）、G2 期（细胞分裂前期）和 M 期（细胞分裂期），从细胞周期的一个步骤进行到下一个步骤是由 CDK 控制的。其中，调节期 G1 期过渡到 S 期的限制点的关键是细胞周期蛋白 D（cyclin D）-CDK4/6-周期蛋白依赖性激酶抑制剂 4（inhibitor of cyclin-dependent kinase 4，INK4）- 视网膜母细胞瘤相关蛋白（retinoblastoma-associated protein，Rb）通路。当受到有丝分裂信号刺激时，cyclin D 与 CDK4 或 CDK6 发生相互作用而形成的 cyclin D-CDK4/6 复合物会磷酸化 Rb，Rb 的过度磷酸化可导致 Rb 失活并释放转录因子，使细胞周期由 G1 期向 S 期转变[1—2]。

收稿日期：2021-09-17

基金项目：国家社会科学基金项目（18BFX168）

作者简介：葛　凡（1980—），男，博士，专利代理师，诉讼代理人，从事医药知识产权工作。

通信作者：黄　璐（1982—），男，高级工程师，从事新药开发与医药知识产权研究。

E-mail：47153437@qq.com

研究表明，在进展的肿瘤细胞中由cyclin D-CDK4/6介导的Rb磷酸化失控，导致细胞持续分裂、肿瘤生长[3]。高选择性的CDK4/6抑制剂能够在低纳摩尔浓度范围内阻断Rb磷酸化[4]，从而能够将肿瘤细胞阻滞于G1期，起到抑制肿瘤增殖的作用[5—6]。最近的研究表明，高选择性的CDK4/6抑制剂延缓恶性肿瘤进展的机制是多样化的，除了上述经典的作用机制外，CDK4/6抑制剂还能够加强信号通路抑制剂诱导的细胞停滞，也能诱导生长抑制后的衰老（senescence）[7]。

本研究对国内外已上市或在研的小分子CDK4/6抑制剂创新药进行了梳理，并重点对5个药物及其专利信息进行了解读，详细分析了各药物在不同技术主题上的专利情况，以期为我国医药企业的CDK4/6抑制剂的创新药或仿制药产品立项与开发，以及进行新的专利挖掘、专利保护与布局，提供有效的专利信息和专利文献依据。

1 全球小分子CDK4/6抑制剂药物概况

根据科睿唯安的Cortellis数据库[8]，截至2022年4月2日，全球已上市及在研的小分子CDK4/6抑制剂共78个，其中已获批上市5个（见表1），处于Ⅲ期临床研究的1个，处于Ⅱ期临床研究的有9个，处于Ⅰ期临床研究的有10个，申请临床药物1个，处于临床前研究的有22个，处于药物发现阶段的有2个，研究暂停或停止的有7个，无进展报告的有21个。

2 5个重点的CDK4/6抑制剂药物及其专利研究

图1列出了5个重点的CDK4/6抑制剂创新药物哌柏西利、利柏西利、阿贝西利、曲拉西利、达尔西利的化学结构式，下面从其已公开的针对化合物、晶型和（或）盐型、制备工艺、药物制剂、药物组合物和（或）联合给药、药物新用途、衍生物等技术主题的专利申请与专利布局进行分析研究。

2.1 哌柏西利

哌柏西利（研发代号：PD0332991，别名：帕布昔利布、帕博西尼，商品名：Ibrance、爱博新）是全球首个获批上市的可逆性、选择性、可口服的小分子CDK4/6抑制剂[9]。哌柏西利最初由沃尼

表1 已获批上市的小分子CDK4/6抑制剂

Tab.1 Approved Small Molecule CDK4/6 Inhibitors

药物名称	商品名	原研厂家	开发厂家	首次批准国及批准时间	2020年销售额/百万美元	2025年销售额（预测）/百万美元
哌柏西利(palbociclib)	Ibrance	Warner-Lambert/Onyx	Pfizer	美国，2015年2月3日	5 392	6 358
利柏西利(ribociclib)	Kisqali	Novartis AG	Novartis AG	美国，2017年3月13日	687	1 546
阿贝西利(abemaciclib)	Verzenio	Eli Lilly & Co.	Eli Lilly & Co.	美国，2017年9月28日	913	4 305
曲拉西利(trilaciclib)	Cosela	University of North Carolina	G1 Therapeutics; Simcere Pharmaceutical	美国，2021年2月12日	—	297
达尔西利(dalpiciclib)	艾瑞康	恒瑞医药	恒瑞医药	中国，2021年12月31日	—	—

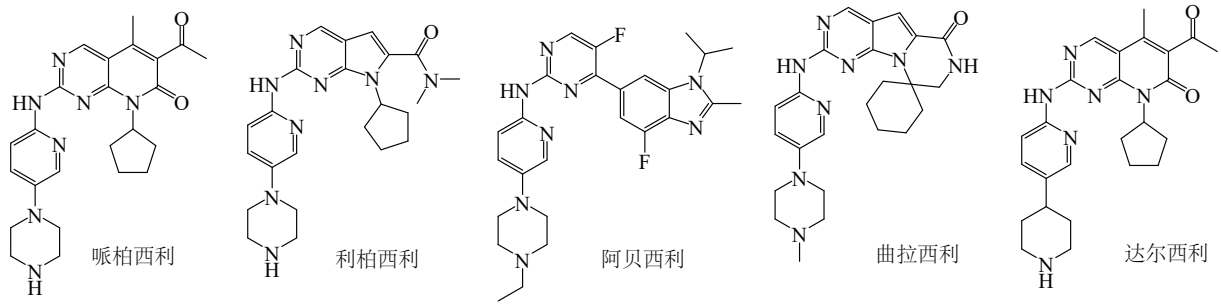


图1 5个重点CDK4/6抑制剂的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of Five Key CDK4/6 Inhibitors

尔·朗伯（Warner-Lambert）公司和 Onyx 公司合作开发，后沃尼尔·朗伯公司以及哌柏西利相关资产被辉瑞公司收购，辉瑞公司继续推进其研发和上市相关工作。哌柏西利于 2015 年 2 月 3 日通过加快审评途径获美国 FDA 批准上市，剂型为胶囊，规格为 75、100 和 125 mg，与来曲唑联合用于雌激素受体阳性（ER^+）/ 人类表皮生长因子受体 2 阴性（$HER2^-$）的晚期乳腺癌绝经后女性患者的初始内分泌治疗[10—12]。2016 年 2 月，美国 FDA 批准哌柏西利与氟维司群联合用于治疗经内分泌治疗后的激素受体阳性（HR^+）/$HER2^-$ 的晚期或转移性乳腺癌[12]。2017 年 3 月 31 日，美国 FDA 批准哌柏西利与芳香化酶抑制剂联合用作 HR^+/$HER2^-$ 的晚期或转移性乳腺癌的绝经后女性患者的初始内分泌治疗[12]。2019 年 11 月 1 日，美国 FDA 批准辉瑞公司的哌柏西利片上市，规格为 75、100 和 125 mg[13]。目前，哌柏西利已在美国、欧盟、中国、日本等多个国家和地区上市。根据 Cortellis 数据库统计显示，哌柏西利 2020 年度全球市场销售额 53.92 亿美元，预测 2025 年将达到 63.58 亿美元。

原研公司沃尼尔·朗伯于 2003 年 1 月 10 日首次提出涉及哌柏西利化合物的 PCT 国际申请 WO 2003062236，其中公开了包含哌柏西利的马库什通式化合物、制备方法、药物组合物及其在治疗 CDK 介导疾病中的用途，其中国同族有母案 CN 03802556.6 及 2 个分案申请 CN 201010255766.6、CN 201110115074.6，这 3 个专利均已获得授权，授权公告号分别为 CN 101001857B、CN 101906104B、CN 102295643B。其中 CN 101001857B 在中国经历了无效程序（审查决定号 44182），其权利要求书经过大幅限缩为 4 个具体化合物后，发明专利维持有效，哌柏西利对应其中的 6- 乙酰基 -8- 环戊基 -5- 甲基 -2-（5- 哌嗪 -1- 基 - 吡啶 -2- 基氨基）-8*H*- 吡啶并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 酮。

在晶型方面，原研公司沃尼尔·朗伯首先公开了 WO 2005005426，其中国同族 CN 200480023494.X 申请保护哌柏西利的单羟乙基磺酸盐多晶型物，分别涉及 3 种多晶型形式（晶型 A、晶型 B、晶型 D），并公开了这 3 种晶型的粉末 X 射线衍射（PXRD）图谱、拉曼光谱以及差示扫描量热（DSC）谱图，另外也申请保护了这 3 种晶型的制备方法和医药用途；该专利已获得授权，授权公告号 CN 1835951B。辉瑞公司公开了 WO 2014128588A1，其中国同族的母案 CN 201480009556.5 申请保护哌柏西利结晶游离碱的 A 型多晶型，包含该游离碱的药物组合物及剂型，以及用途。目前，该母案申请已被驳回，处于失效状态，2 个分案申请 CN 201711141072.8 和 CN 202010094827.9 则均处于实审状态。获批上市的哌柏西利即为其结晶游离碱形式。另外，非原研单位如 Dr Reddy's、Sun Pharmaceutical、Sandoz、正大天晴、苏州晶云、Tetranov Biopharm、Cipla、江苏豪森等公司申请了 30 多项哌柏西利的晶型专利。

在制备工艺方面，辉瑞公司只公开了 1 项 PCT 国际申请 WO 2008032157，其中国同族 CN 200780033416.1 申请已失效。多家非原研单位如 Mylan、Biophore India、Ratiopharm、Alembic、新发药业、苏州明锐医药、山东罗欣等公司提交 30 余项哌柏西利的制备工艺相关专利申请。

在药物制剂方面，辉瑞公司公开了 WO 2016193860，其中国同族 CN 201680031807.9 申请涉及包含水溶性酸的哌柏西利的固体剂型，系经薄膜包衣的双层片剂，该剂型具有所期望的药动学特征；该专利申请目前处于实审中。辉瑞公司公开的 WO 2019220253 涉及包含哌柏西利口服水溶液的配方，以及包含乳酸或苹果酸的缓冲系统，该申请尚未进入中国。另外，江苏豪森药业、正大天晴、上海鲁源医药、ZoneOne Pharma 等非原研公司已提交多项涉及哌柏西利制剂相关的专利申请。

在含哌柏西利的药物组合物和（或）联合给药方面，辉瑞公司公开了多个 PCT 国际申请。如，WO 2005094830 涉及哌柏西利与丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外信号调节激酶的激酶（mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase，MEK）抑制剂的组合（无中国同族）；WO 2018091999 涉及哌柏西利与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）T790M 抑制剂的组合用于治疗非小细胞肺癌（无中国同族）；WO 2019166928 涉及哌柏西利与溴结构域和

额外末端结构域（bromodomain and extra-terminal motif，BET）- 溴结构域抑制剂的组合（无中国同族）；WO 2020157709 涉及哌柏西利与莫洛尼鼠白血病病毒前病毒整合位点（proviral integration site for Moloney murine leukemia virus，PIM）激酶抑制剂的组合（无中国同族）；WO 2020058820 涉及哌柏西利与乙型转化生长因子（transforming growth factor beta，TGF-β）抑制剂的联用（其中国同族 CN 201980075956.9 目前在实审中）。除原研公司外，Eisai、Genentech、Amgen、Celgene、亚盛药业、恒瑞医药等多家公司也已提交超过 70 项涉及该药物组合的专利申请。

在药物新用途方面，辉瑞公司的 WO 2018073687 公开了哌柏西利在治疗肺动脉高压等相关疾病方面的新用途，其中国同族 CN 201780064690.9 申请已失效。北卡罗来纳大学查珀尔希尔分校公开了 4 项 PCT 国际申请 WO 2012068381（中国同族 CN 201180065126.1 申请已失效，公开了用于保护细胞或组织免受由于局部缺血所致损伤的用途）、WO 2010132725（中国同族 CN 201080031866.9 申请已失效，公开了用于保护健康细胞免受归因于 DNA 损伤剂所致损伤的用途）、WO 2010051127（用于哺乳动物中的辐射防护，无中国同族）以及 WO 2010039997（中国同族 CN 200980148408.0 申请已失效，公开了用于减轻或预防细胞毒性剂化合物对健康细胞所致毒性的用途）。天津医科大学总医院提交的 CN 201510100421.6 申请保护了哌柏西利与吉非替尼合用在制备防治耐药肺癌药物中的用途（专利已授权）。

在衍生物方面，辉瑞公司未进行相关布局。国内外多家公司如 Concert Pharma、浙江同源康医药、正大天晴申请了多个涉及氘代哌柏西利衍生物的专利，例如 WO 2014150925（无中国同族）、CN 201710198712.2（已获授权）、CN 201410623485.X（已获授权）、CN 201510481724.7（失效）。广东东阳光药业还针对哌柏西利中的 5- 哌嗪 -1- 基 - 吡啶 -2- 基、5- 位甲基、6- 乙酰基以及吗啉环结构分别进行了衍生化，得到了新的 CDK4/6 衍生物并申请了相关专利（例如 WO 2016008433、WO 2016015597、WO 2016015598、WO 2016015604 和 WO 2016015605）。

2.2 利柏西利

利柏西利（研发代号 LEE011，别名：瑞博西林、瑞波西利、瑞博西尼、瑞布西利、瑞布昔利布）由瑞士诺华制药公司研制，是继哌柏西利之后被 FDA 批准的第二个 CDK4/6 抑制剂，也是迄今为止选择性最强的 CDK4/6 抑制剂。琥珀酸利柏西利片于 2017 年 3 月 13 日通过美国 FDA 的优先审查途径被批准上市，规格 200 mg，商品名为 Kisqali，临床上联合芳香酶抑制剂作为初始内分泌疗法用于治疗 $HR^+/HER2^-$ 的晚期或转移性乳腺癌的绝经后女性患者[14—16]。该药物已在英国、加拿大、德国、以色列等多国上市，但尚未在中国上市。利柏西利 2020 年度全球销售额 6.87 亿美元，预测 2025 年将达到 15.46 亿美元。

原研公司诺华制药首次在 WO 2010020675 中披露了利柏西利化合物，其中国同族申请有母案 CN 200980141314.0（申请日 2009 年 8 月 20 日，已获得授权），涉及利柏西利具体化合物、制备利柏西利和（或）中间体的方法以及医药用途，其分案申请 CN 201410068898.6 已失效。

在晶型和盐型专利方面，诺华公司在 WO 2012064805 中公开了作为药用的琥珀酸利柏西利、琥珀酸利柏西利的晶型及其制备方法，其中国同族申请的母案 CN 201180054108.3 已获得授权，分案 CN 201510746385.0 已失效。随后，诺华公司在 WO 2020152629 中公开了琥珀酸利柏西利的新晶型，包括变体 E、F、HA 或 HB 的新结晶形式，并分别一一对应了 PXRD 图谱，该新晶型的中国同族专利申请 CN202080009222.3 目前处于实质审查中。非原研企业对该药物晶型和盐型的专利布局也很多，例如苏州晶云提交的 CN 201610202277.1 中公布了一种利柏西利和 MEK 抑制剂的共晶及其制备方法，具体公开了晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ，该专利已获得授权。江苏希迪制药（CN 201811160188.0）、常州制药（CN 201910461351.5）、安礼特（上海）医药（CN 201910622004.6）、苏州科睿思制药（CN 201911103869.8）也分别申请了晶型相关专利；Ratiopharm GmbH 在欧洲申请了保护游离碱结晶的

专利 EP 3156406A1，但未在中国布局。

在药物制剂方面，诺华公司的 WO 2016166703A1 有中国同族 CN 201680022122.8，其公开了具有高载药量与即释曲线的含琥珀酸利柏西利的口服包衣片剂，该专利申请目前仍处于实审中。

在药物组合物和（或）联合给药方面，诺华公司对于利柏西利的专利布局非常丰富，进入中国的联合用药相关专利已经布局了 10 多项，例如 WO 2013006368［中国同族 CN 201280033075.9，涉及与成纤维细胞生长因子受体（FGFR）激酶抑制剂联用，已失效］、WO 2014085318［中国同族 CN 201380061379.0，涉及与哺乳动物雷帕霉素靶点（mTOR）抑制剂合用，已失效］、WO 2015081083［中国同族 CN 201480064659.1，涉及与 Janus 激酶（JAK）抑制剂和 PIM 激酶抑制剂合用，已失效］、WO 2013006532（中国同族 CN 201280032544.5，涉及和 P3 激酶抑制剂的组合，已失效）、WO 2014018725（中国同族 CN 201380039725.5，涉及和 MEK1/2 抑制剂联用，已授权）、WO 2015022609［中国同族 CN 201480056526.X，涉及与抗激素剂、磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（Akt）/mTOR 调节剂联用，已授权］、WO 2015097622［中国同族 CN 201480070693.X，涉及与鼠双微体 2/4（MDM2/4）抑制剂联用，已授权］、WO 2017037574（中国同族 CN 201680061402.X，涉及与 MEK 抑制剂和 PI3K 抑制剂联用，实审中）、WO 2017037575（中国同族 CN 201680063725.2，涉及与 PI3K 抑制剂和抗代谢物药联用，已失效）、WO 2017037576（中国同族 CN 201680063798.1，涉及与 EGFR 抑制剂合用，实审中）、WO 2017037587（中国同族 CN 201680062281.0，涉及与达拉菲尼等联用，申请已失效）、WO 2017037576［中国同族 CN 201680061402.X，涉及与 MEK1/2 抑制剂曲美替尼、PI3K 抑制剂阿培利司（alpelisib）联用，实审中］、WO 2019097426（中国同族 CN 201880072600.5，涉及与雌激素受体降解剂 LSZ102 联用，实审中）、WO 2019026006（中国同族 CN 201880050149.7，涉及与第三代 EGFR 抑制剂 nazartinib 联用，实审中）。非原研公司也有多个涉及药物组合的专利布局。例如，江苏恒瑞有 CN 201910602910.X［涉及与程序性死亡受体 1（PD-1）抗体或其抗原结合片段的联合，实审中］、CN 201910766740.9（涉及与酪氨酸激酶抑制剂的联合，实审中）、CN 202011340199.4［涉及与果蝇 *zeste* 基因增强子同源物基因 2（*EZH2*）抑制剂、MEK 抑制剂的三药联合应用，实审中］、CN 201880004458.0［涉及与选择性雌激素受体下调剂（SERD）、PI3K/mTOR 通路抑制剂的联用，实审中］。

制备工艺方面，诺华公司除在 WO 2010020675 中披露了制备利柏西利和（或）中间体的方法外，之后并未在国内布局制备方法专利。另外，国内外公司如费森尤斯卡比、Mylan、Lupin、Apotex、正大天晴等也申请了多项有关利柏西利的合成方法或中间体的专利。

2.3 阿贝西利

阿贝西利（研发代号 LY2835219，别名阿贝西尼、玻玛西尼）由美国礼来公司研发，于 2015 年 10 月 9 日获得美国 FDA 突破性疗法认定和用于治疗 $HR^+/HER2^-$ 乳腺癌患者的优先评审资格。礼来公司的阿贝西利片（商品名为 Verzenio，规格 50、100、150 和 200 mg）于 2017 年 9 月 28 日被美国 FDA 批准上市，其联合氟维司群可用于治疗经内分泌治疗后病情进展的 $HR^+/HER2^-$ 的晚期或转移性乳腺癌患者；同时也被批准作为单药治疗既往采用内分泌疗法和转移性化疗后疾病进展的 $HR^+/HER2^-$ 晚期或转移性乳腺癌[17—18]。此外，FDA 还批准阿贝西利联合芳香酶抑制剂作为初始内分泌疗法用于治疗 $HR^+/HER2^-$ 的晚期或转移性乳腺癌的绝经期后女性患者[19—20]。相较于哌柏西利和利柏西利，阿贝西利显示出更好的耐受性，并且降低嗜中性白细胞的不良反应也较轻微[21]。2020 年 12 月 29 日，国家药品监督管理局（NMPA）批准阿贝西利在中国上市，其成为在国内上市的第二款 CDK4/6 抑制剂新药。阿贝西利在 2020 年度全球销售额为 9.13 亿美元，预测 2025 年将达到 43.05 亿美元。

原研公司礼来在 WO 2010075074 中披露了包含阿贝西利化合物的马库什通式化合物结构，其中国同族 CN 200980151778.X 已获得授权（申请日

2009 年 12 月 15 日，授权公告号 CN 102264725B)，该专利的权利要求 9 描述了阿贝西利化合物的具体结构，权利要求 10 保护了阿贝西利甲磺酸盐的结构。

在晶型方面，礼来公司在上述 WO 2010075074 中同时也描述了阿贝西利的晶型Ⅰ和晶型Ⅲ形式，并通过 PXRD 图谱确证，但是其晶型特征未在权利要求中进行保护。另外，非原研厂家如上海宣创生物科技布局了 CN 201610399660.0（公开了阿贝西利的 A 晶型、B 晶型、C 晶型，授权保护了 A 晶型及其制备方法）、CN 201610841458.9（涉及阿贝西利甲磺酸盐 A 晶型，申请已失效）、CN 201811268532.8（是 CN 201610399660.0 的分案，申请已失效）等专利，还有 Mylan、Johnson Matthey、Ratiopharm 等公司也在进行阿贝西利晶型专利的布局。

在药物组合物和（或）联合给药方面，礼来公司对阿贝西利的专利布局如下。WO 2015130540［中国同族 CN 201580010432.3，涉及用于治疗非小细胞肺癌的阿贝西利（口服给药）与雷莫芦单抗（静脉给药）的联用，申请已失效］、WO 2017180461A1（中国同族 CN 201780023111.6，涉及用于治疗套细胞淋巴瘤的阿贝西利与雷莫芦单抗的组合产品，处于实审中）、WO 2017205216（中国同族 CN 201780031781.2，涉及和派姆单抗的组合，处于实审中）、WO 2017180389（中国同族 CN 201780036170.7，涉及与 Notch 信号通路抑制剂的组合疗法，专利已获授权）、WO 2018204138（中国同族 CN 201880028615.1，涉及与内分泌疗法的联用，处于实审中）。其他非原研企业也申请了联合用药的专利布局，例如日本卫材的 WO 2018170447［中国同族 CN 201880030008.9，涉及与雌激素受体 α（ERα）抑制剂的组合疗法用于治疗乳腺癌，处于实质审查中］、Radius Biopharma 的 WO 2020112765（中国同族 CN 201980079089.6，涉及与依拉司群联用治疗女性乳腺癌，处于实质审查中）等。

在制备工艺方面，未检索到礼来公司的相关布局。非原研企业如 Mylan、正大天晴、苏州明锐医药等公开了阿贝西利相关制备方法的专利申请。在衍生物方面，正大天晴申请了 CN 201610659847.X，涉及氘修饰的阿贝西利衍生物、制备方法、药物组合物，以及在制备治疗细胞增殖性疾病药物中的用途，该专利已获得授权。

尚未检索到原研公司针对阿贝西利的剂型和新用途方面的相关专利申请。中国药科大学公开了阿贝西利用于治疗非酒精性脂肪性肝病的专利（CN 202010878948.2，处于实审中）。

2.4 曲拉西利

曲拉西利（研发代号 G1T28）是由北卡罗来纳大学开发、G1 Therapeutics 公司开发的小分子 CDK4/6 抑制剂，是一种全面的骨髓保护剂，曾获 FDA 授予的优先审评资格和突破性疗法认定。2021 年 2 月 12 日，美国 FDA 批准 G1 Therapeutics 公司的注射用曲拉西利二盐酸盐粉针剂（规格为每瓶 300 mg，商品名 Cosela）作为同类药物中的第一种疗法上市，针对接受某些类型化疗的广泛期（当恶性肿瘤已经扩散到肺部之外）小细胞肺癌的成人患者，用以降低化疗引起的骨髓抑制的频率。曲拉西利作为一种短效 CDK4/6 抑制剂，可通过抑制 CDK4/6 的活性来保护骨髓干细胞免受化疗引起的损伤。患者在接受化疗前使用 Cosela，可让骨髓干细胞发生短期的细胞周期停滞，从而让骨髓干细胞免受化疗药物的伤害 [22—23]。2020 年 8 月，先声药业与 G1 Therapeutics 公司签订独家许可协议，获得了曲拉西利在大中华地区所有适应证的开发和商业化的权益 [24]。Cortellis 数据库预测曲拉西利 2025 年全球销售额将达到 2.97 亿美元。

原研公司 G1 Therapeutics 在 WO 2012061156 中披露了包含曲拉西利具体化合物的马库什通式化合物结构，其中国同族为母案 CN 201180062297.9（申请日 2011 年 10 月 25 日，授权公告号 CN 103429243B）以及 4 个分案 CN 201410184792.2（授权公告号 CN 103936745B）、CN 201610323241.9（授权公告号 CN 106008533B）、CN 201410184794.1（已失效）和 CN 201611022263.8（已失效）。

在晶型和（或）盐型、药物制剂方面，G1 Therapeutics 公司公开了 US 10988479，涉及曲拉西利二盐酸盐二水合物（有具体的 PXRD 图谱表征及数据）。此外，该专利还涉及包含结晶化合物约

300 mg、甘露醇约 300 mg 和枸橼酸约 76 mg 的药物组合物制剂，给药途径为静脉给药；在美国已获得授权（授权公告号 US 10988479B1），但是无中国同族专利布局。另外检索到美国 FDA 批准的注射用曲拉西利二盐酸盐粉针剂的处方为：每个单剂量小瓶含有曲拉西利 300 mg（以曲拉西利二盐酸盐 349 mg 的形式提供），非活性成分为枸橼酸一水合物（75.6 mg）和甘露醇（300 mg），用盐酸和氢氧化钠调节 pH 值[25]。这正好与 US 10988479B1 所述的药物制剂处方基本保持一致。

在制备工艺方面，G1 Therapeutics 公司公开了 WO 2018005865，其中国同族为 CN 201780041253.5，涉及一种制备 2'-（杂芳基）-内酰胺-吡咯并[3,2-*d*]-嘧啶的方法，该申请目前处于实审中。目前暂未见其他公司公开关于曲拉西利原料药制备工艺的专利申请。

在药物组合物和（或）联合给药方面，G1 Therapeutics 公司也对曲拉西利进行了较为完善的专利组合与布局。例如，WO 2018156812（中国同族 CN 201880013231.2，涉及与 EGFR 抑制剂的组合，处于实审中）、WO 2018129387（中国同族 CN 201880006132.1，涉及与 SERD 联用，处于实审中）、WO 2018106729（中国同族 CN 201780075215.1，涉及与免疫检查点抑制剂联用，处于实审中）。

在曲拉西利的新用途方面，G1 Therapeutics 公司进行了如下专利布局。WO 2014144596 涉及在暴露于电离辐射之前给予受试者有效量的 CDK4/6 抑制剂，以瞬时保护造血干细胞和祖细胞（hematopoietic stem and progenitor cells，HSPC）免受与电离辐射暴露相关的损害，但该专利并无中国同族布局。WO 2014144326 涉及曲拉西利在化学疗法期间对正常细胞的瞬时保护，其中国同族有母案 CN 201480027281.8（授权公告号 CN 105473140B）及分案 CN 201810253672.1（授权公告号 CN 108283644B）。WO 2014144847 涉及化合物在制备用于治疗恶性肿瘤的药物中的用途，其中所述恶性肿瘤是 Rb 基因阳性肿瘤，并且选自 Rb 阳性乳腺癌、Rb 阳性结肠癌、Rb 阳性卵巢癌、Rb 阳性非小细胞肺癌和 Rb 阳性成胶质细胞瘤，其中国同族有母案 CN 201480027269.7（授权公告号 CN 105407889B）及分案 CN 201810443050.5（授权公告号 CN 108434149B）。WO 2014144740 涉及曲拉西利或其药学上可接受的盐型在制备用于治疗 T 细胞白血病（如急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病）的药物中的用途，其中国同族母案 CN 201480027263.X 已失效，分案 CN 201710147181.4 获得授权（授权公告号 CN107417691B）。

对于曲拉西利用于骨髓细胞保护作用的适应证，G1 Therapeutics 公司公开了 WO 2016126889，涉及一种治疗小细胞肺癌的方法，在该方法中通过施用 CDK4/6 抑制剂来瞬时保护健康细胞，特别是 HSPC，但该专利并未在中国进行布局。

2.5 达尔西利

达尔西利（研发代号 SHR6390）是由江苏恒瑞医药开发的口服、高选择性小分子 CDK4/6 抑制剂。根据恒瑞医药披露的信息，一项多中心、随机、对照、双盲的Ⅲ期临床研究对比了达尔西利与安慰剂分别联合氟维司群用于既往接受内分泌治疗和复发或进展的 $HR^+/HER2^-$ 晚期乳腺癌患者的治疗效果。该研究入组了 361 例患者，中位随访 10.5 个月。结果显示：与安慰剂 + 氟维司群联用组相比，达尔西利 + 氟维司群联用组显著提升了无进展生存期（PFS），中位 PFS 为 15.7 个月 vs. 7.2 个月[26]。2021 年 4 月 21 日，恒瑞医药的羟乙磺酸达尔西利（dalpiciclib isethionate）片（规格 50 mg）上市申请获得了 NMPA 受理并拟纳入优先审评，适应证为联合氟维司群用于经内分泌治疗后进展的复发或转移性 $HR^+/HER2^-$ 乳腺癌，2021 年 12 月 30 日 NMPA 批准该药物上市，商品名为艾瑞康。

原研公司恒瑞医药在 WO 2014183520 中披露了包含达尔西利具体化合物的马库什通式化合物结构，其中国同族为母案 CN 201480001855.4（申请日 2013 年 5 月 17 日，授权公告号 CN 104470921B），达尔西利为该专利中的具体化合物 6，在具体实例中还披露了相应的合成方法，但合成方法未申请专利保护。在制备工艺方面，暂无相关专利申请公开。

在晶型和（或）盐型、药物制剂方面，恒瑞医药公开了 WO 2016124067，其中国同族为

CN 201680001816.3（申请日 2016 年 1 月 12 日，授权公告号 CN 106661025B），授权保护了涉及达尔西利羟乙基磺酸盐的Ⅰ型结晶形式及其制备方法和用途。恒瑞医药还公开了 WO 2016169422，其中国同族为 CN 201680001861.9（申请日 2016 年 4 月 12 日，授权公告号 CN 106795159B），涉及达尔西利的Ⅱ型结晶及制备方法，利用 PXRD 图谱中 12 个特征峰来限定达尔西利Ⅱ型结晶的微观结构，并获得了授权保护。

在制剂专利方面，恒瑞医药公开了 WO 2017133542A1，涉及达尔西利的片剂剂型，在其限定制剂组方中的崩解剂不能为金属类崩解剂，其中国同族 CN 201780000891.2 已失效。恒瑞医药的 WO 2020253808 公开了一种含有达尔西利的片剂成分，限定了含有特定含量的甘露醇，其中国同族 CN 202080043824.0 处于实审中。

在药物组合物和（或）联合给药方面，恒瑞医药也对达尔西利进行了较为完善的专利组合与布局。例如，WO 2018233620（中国同族 CN 201880004458.0，涉及与 SERD 联用，处于实审中）、WO 2020119757（中国同族 CN 201980072280.8，涉及与抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用，处于实审中）、WO 2020156446（中国同族 CN 202080011642.5，涉及与阿那曲唑联用，处于实审中）、WO 2020239051［中国同族 CN 202080038010.8，涉及与血管内皮生长因子受体（receptors for vascular endothelial growth factor，VEGFR）抑制剂联用，处于实审中］、WO 2021023204（涉及与多靶点酪氨酸激酶抑制剂联用，尚未进入中国）、WO 2021047573（涉及与 MEK 抑制剂联用，尚未进入中国）、WO 2021063332（涉及与 EZH2 抑制剂联用，尚未进入中国）。

3 分别处于Ⅲ期和Ⅱ期临床研究的 CDK4/6 抑制剂及其化合物核心专利

目前处于Ⅲ期临床研究阶段的 CDK4/6 抑制剂创新药共 1 个（lerociclib），处于Ⅱ期临床研究的 CDK4/6 抑制剂药物共 9 个，具体见表 2 所示。

4 讨论

截至 2022 年 4 月，全球已上市的 CDK4/6 抑制剂创新药共 5 种（哌柏西利、利柏西利、阿贝西利、曲拉西利和达尔西利），前 4 种均在美国首次获批上市。其中，已在中国获批上市的是哌柏西利、阿贝西利和达尔西利。恒瑞医药的达尔西利是国内企业首个获批上市的高选择性小分子 CDK4/6 抑制剂。

本研究针对上述 5 种 CDK4/6 抑制剂药物的 PCT 国际申请及其中国同族专利情况，从化合物、药物组合物、药物新用途等各技术主题上进行了详细的专利研究和分析解读。另外，对 1 种处于临床Ⅲ期、9 种处于临床Ⅱ期的 CDK4/6 抑制剂药物及

表 2 分别处于Ⅲ期和Ⅱ期临床研究的 CDK4/6 抑制剂及其核心专利

Tab.2 CDK4/6 Inhibitors in Phase Ⅲ and Ⅱ Clinical Research and Their Core Patents

药物名称/研发代号	临床阶段	原研厂家	开发厂家	化合物核心专利
lerociclib	Ⅲ期	G1 Therapeutics	EQRx；Genor Biopharma	WO 2014144847（中国同族母案CN 201480027269.7分案CN 201810443050.5，申请日2014-03-14，均已授权）
milciclib	Ⅱ期	Nerviano Medical Sciences	Tiziana Life Sciences	WO 2004104007（中国同族母案CN 200480021075.2及分案CN 201010586319.9，申请日2004-04-27，均已失效）
TQB-3616	Ⅱ期	正大天晴药业	正大天晴药业	WO 2017162215（中国同族CN 201780018459.6授权）
GLR-2007	Ⅱ期	甘李药业	甘李药业	WO 2017092635（中国同族CN 201680064053.7，申请日2016-11-28，处于实审中）
FCN-437	Ⅱ期	重庆复创医药	重庆复创医药；锦州奥鸿药业	WO 2017114351（中国同族CN 201680076568.9，申请日2016-12-26，已授权）
XZP-3287	Ⅱ期	四环医药	四环医药	WO 2015101293（中国同族CN 201480065837.2，申请日2014-12-30，已授权）
BPI-1178	Ⅱ期	贝达药业	贝达药业	WO 2018113771（中国同族CN 201780078241.X，申请日2017-12-22，已授权）
ebvaciclib	Ⅱ期	Pfizer	Pfizer	WO 2018033815（中国同族CN 201780063655.5，申请日2017-07-31，处于实审中）
NUV-422	Ⅱ期	Nuvation Bio	Nuvation Bio	—
BEBT-209	Ⅱ期	广州必贝特医药	广州必贝特医药	WO 2017054484（中国同族CN 201510646418.4，申请日2015-09-30，已授权）

其化合物核心专利情况进行了梳理和总结。

首先，各创新药物重点专利的 PCT 国际申请均已进入中国并大多获得发明专利授权，而且化合物、药物制剂、药物组合物、新用途等核心或重要专利仍基本掌握在原研或开发企业手上，可看出国内外 CDK4/6 抑制剂的原研或开发企业对中国市场的高度重视。目前已上市的哌柏西利、利柏西利、阿贝西利、曲拉西利、达尔西利的化合物中国专利均已授权，如按《中华人民共和国专利法》第 42 条第 1 款所述的发明专利权的期限为 20 年计算，上述 5 个药物的化合物专利过期日分别为 2023 年 1 月 9 日、2029 年 8 月 19 日、2029 年 12 月 14 日、2031 年 10 月 24 日、2033 年 5 月 17 日。而且利柏西利和曲拉西利目前还未获批在中国上市，若二者能分别于 2029 年 8 月 19 日和 2031 年 10 月 24 日前在中国上市，则可享受到中国药品专利权期限补偿制度的政策红利 [27]。需要注意的是，哌柏西利是全球首个获批上市的 CDK4/6 抑制剂，从首次申请化合物专利到产品上市，历时超过 12 年，目前其专利保护时间已近尾声，而且该药的马库什通式化合物专利在经过无效程序后，仅保护的 4 个具体化合物也为进一步结构改造、研发更优的 CDK4/6 抑制剂创新药提供了较大空间。

其次，从药物开发脉络上来看，原研药公司对创新药物专利采取的是严保护、分重点、组合式、递进式、网络化、全球化的专利保护与布局策略 [28]。因此针对上述 CDK4/6 抑制剂创新药，原研公司除了对哌柏西利、利柏西利的化合物核心专利进行全球布局外，又对其化合物的晶型、盐型、制备工艺、药物制剂、药物组合物和（或）联合给药、药物新用途、药物中间体、衍生物等各方面的技术进行了后续的专利申请与全方位的专利布局。但对于阿贝西利、曲拉西利、达尔西利而言，其在新晶型、新剂型、药物制剂以及制备工艺等技术主题上还存在专利布局较少的问题，提示这方面仍存在较多的专利技术空白点，可视作非原研厂家的技术突破口，相关企业可尽早开展相关研究工作。

总之，通过对上述创新药物现有已公开的技术进行专利检索、专利研究与分析后，即可在现有品种的专利挖掘中寻找新的专利空间来进行仿创结合的新一代 CDK4/6 抑制剂创新药研发。例如从图 1 可看出，恒瑞医药的达尔西利化合物的母核结构与辉瑞哌柏西利的母核结构相同，区别在于与氨基相连的吡啶环上的取代基，达尔西利是哌啶基，而哌柏西利是哌嗪基。此外如广州必贝特医药的 BEBT-209，推测其目标化合物为专利 CN 201510646418.4 中的化合物 1，该化合物 1 是在达尔西利化合物的哌啶基的 *N* 上进一步进行取代而得到的衍生物。或者择机选择具体品种进行仿制药开发，并在开发过程中有针对性地对该药物及时地进行外围专利布局。例如，国内已有齐鲁制药的哌柏西利胶囊（规格 75、100 和 125 mg）仿制药在 2020 年 12 月获得批文，且其提交了一种哌柏西利新中间体及其晶型和制备方法的专利申请 CN 201910369128.8，目前处于实审中。此外，中国的药品专利链接制度既有助于专利权人更清晰地确立保护范围、提前维权从而激励创新热情，又便于国内仿制药企业积极提出专利挑战，尽早扫除不过硬专利的障碍 [29]。

参考文献：

[1] TOOGOOD P L, HARVEY P J, REPINE J T, *et al*. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6 [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(7): 2388-2406.

[2] VANDERWEL S N, HARVEY P J, MCNAMARA D J, *et al*. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(7): 2371-2387.

[3] PARDEE A B. G1 events and regulation of cell proliferation [J]. *Science*, 1989, **246**(4930): 603-608.

[4] FINN R S, DERING J, CONKLIN D, *et al*. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro* [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, **11**(5): R77.

[5] VANARSDALE T, BOSHOFF C, ARNDT K T, *et al*. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(13): 2905-2910.

[6] ASGHAR U, WITKIEWICZ A K, TURNER N C, *et al*. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(2): 130-146.

[7] KLEIN M E, KOVATCHEVA M, DAVIS L E, *et al*. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought [J]. *Cancer Cell*, 2018, **34**(1): 9-20.

[8] Clarivate Analytics公司. Cortellis数据库[EB/OL]. [2021-11-23]. https://www. cortellis. com/intelligence.

[9] DHILLON S. Palbociclib: first global approval [J]. *Drugs*, 2015, **75**(5): 543-551.

[10] LU J. Palbociclib: a first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, **8**(1): 98.

[11] U.S.FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs-Ibrance (palbociclib) NDA #207103 [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. accessdata. fda. gov/scripts/cder/daf/index. cfm?event=overview. process&ApplNo=207103.

[12] U.S.FDA. Palbociclib(Ibrance)[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance.

[13] U.S.FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs-Ibrance (palbociclib) NDA #212436 [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. accessdata. fda. gov/scripts/cder/daf/index. cfm?event=overview. process&ApplNo=212436.

[14] U.S.FDA. Ribociclib (Kisqali)[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali.

[15] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, *et al*. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences [J]. *Drugs*, 2021, **81**(3): 317-331.

[16] KNUDSEN E S, WITKIEWICZ A K. Defining the transcriptional and biological response to CDK4/6 inhibition in relation to $ER^+/HER2^-$ breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(43): 69111-69123.

[17] U.S.FDA. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer.

[18] SLEDGE G W Jr, TOI M, NEVEN P, *et al*. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR^+/HER2 advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, **35**(25): 2875-2884.

[19] GOETZ M P, TOI M, CAMPONE M, *et al*. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, **35**(32): 3638-3646.

[20] U.S.FDA. FDA approves abemaciclib as initial therapy for HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-initial-therapy-hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer.

[21] 李瑞鹏, 夏广新, 赵建宏, 等. 阿贝西利的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1142-1153.

[22] PARYLO S, VENNEPUREDDY A, DHAR V, *et al*. Role of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the current and future eras of cancer treatment [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, **25**(1): 110-129.

[23] U.S.FDA. FDA approves drug to reduce bone marrow suppression caused by chemotherapy [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-reduce-bone-marrow-suppression-caused-chemotherapy.

[24] 先声药业官网. 先声药业和G1 Therapeutics宣布签署有关Trilaciclib产品在大中华地区的独家许可协议[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. simcere. com/news/detail. aspx?mtt=98.

[25] U.S.FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs, labels for NDA 214200 [EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2021/214200s000lbl. pdf.

[26] XU B, ZHANG Q, ZHANG P, *et al*. Dalpiciclib versus placebo plus fulvestrant in $HR^+/HER2^-$ advanced breast cancer that relapsed or progressed on previous endocrine therapy (DAWNA-1): amulticenter, randomized, phase 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(15_suppl): 1002.

[27] 黄 璐, 王亚楠, 陈 进, 等. 新丝裂原激活蛋白激酶激酶1/2抑制剂：司美替尼[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, **40**(8): 562-568.

[28] 黄 璐, 古双喜, 洪 怡. 选择性转染重排酪氨酸激酶抑制剂概述及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(10): 1291-1296.

[29] 黄 璐, 余 浩, 张长春, 等. 药品研发过程中的知识产权制度及运用[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(1): 10-16.